

La Papillomatose diffuse des Voies Biliaires

A propos d'un cas avec dégénérescence maligne
et métastases à distance
Revue de la littérature

THÈSE

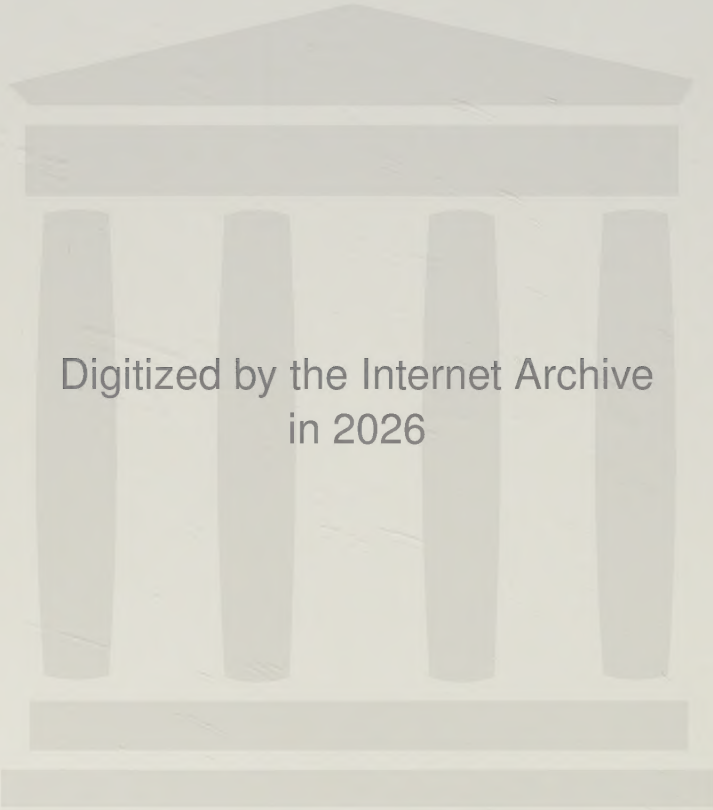
présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Fernand GRIESSEN
de Genève

Thèse No 3699

Genève
Imprimerie Gutenberg
1978



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545901_0017

La Papillomatose diffuse des Voies Biliaires

A propos d'un cas avec dégénérescence maligne
et métastases à distance
Revue de la littérature

THÈSE

présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Fernand GRIESSEN
de Genève

Thèse No 3699

Genève
Imprimerie Gutenberg
1978

La Faculté de médecine, sur le préavis du professeur

A. Rohner,

autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 13 septembre 1978.

Le doyen :

A. Cruchaud.



*A mes parents,
A ma femme,
A ma sœur,
A Sylvie et Frédéric.*

Je désire exprimer ici toute ma reconnaissance au professeur Adrien Rohner, chef du service universitaire de chirurgie digestive à Genève, qui m'a accueilli dans son service et a bien voulu diriger ce travail ; qu'il en soit sincèrement remercié.

Introduction

La papillomatose diffuse des voies biliaires est une maladie rare, rapportée pour la première fois par Chappet en 1894 et bien décrite par Caroli en 1959. Elle doit être classée dans les tumeurs épithéliales bénignes de la voie biliaire, mais elle recèle un potentiel de dégénérescence maligne très important.

La rareté de cette pathologie — nous n'en avons découvert que 13 cas dans la littérature depuis 1894 — explique le manque de systématisation soit dans le traitement, soit dans les méthodes d'investigation, chaque auteur n'ayant le plus souvent qu'un seul cas à son actif (2 cas pour Caroli) et n'étant pas prévenu de cette maladie au moment du diagnostic, c'est-à-dire lors de l'intervention.

Il nous a paru intéressant de réunir en un seul travail, et à l'occasion d'un cas de notre maître le Professeur A. Rohner, toutes les observations de la littérature, avec description de l'évolution, du mode d'approche diagnostique et du choix thérapeutique, afin d'essayer, par la synthèse de ces cas, de tirer quelques conclusions sur les méthodes de diagnostic les plus valables et sur le traitement de choix.

Observation personnelle

Il s'agit d'une femme de 66 ans hospitalisée à la Clinique Thérapeutique de Genève, en février 1967, pour ictère progressif, indolore, accompagné de selles décolorées et d'urines foncées.

Il faut noter qu'en 1961, cette malade souffrait de vagues douleurs abdominales et qu'une cholécystographie pratiquée alors était normale.

Cliniquement : c'est une malade ictérique, très amaigrie, ayant perdu 29 kg en 8 mois. Le foie est agrandi aux dépens du lobe gauche qui occupe la loge épigastrique et descend jusqu'à l'ombilic ; il est ferme et douloureux, de surface régulière. Le lobe droit n'est pas agrandi. On a l'impression de palper une grosse vésicule. Le reste de l'examen clinique est normal.

Laboratoire : pas d'anémie. VS 20/35, Bilirubine totale : 74,8 mg/l. Bilirubine indirecte : 70,4 mg/l. Phosphatase alcaline : 190 Ui/l. Urines : présence de pigments biliaires, de sels biliaires, d'urobiline.

Radiologie :

Thorax : image arrondie dans le champ pulmonaire inférieur gauche du volume d'un abricot, interprétée comme étant une métastase isolée.

Transit baryté : l'estomac et le duodénum sont refoulés vers le bas par le lobe gauche du foie.

Abdomen sans préparation : impression d'images à facettes dans la région vésiculaire (lithiase vésiculaire ?).

Diagnostic : il s'agit d'un ictère obstructif avec amaigrissement important ;

la lithiasse simple semble exclue et on évoque le diagnostic de néoplasie maligne, l'image pulmonaire suspecte de métastase renforçant encore cette idée. La possibilité d'un cancer de la tête pancréatique est évoquée bien que les examens paracliniques, radiologiques en particulier, paraissent l'écarter.

La patiente est transférée à la Clinique de Chirurgie avec les possibilités diagnostiques suivantes :

- a) cancer de la tête du pancréas ;
- b) cancer primitif de la vésicule biliaire compliquant une lithiasse ;
- c) cancer du hile hépatique ;
- d) ampullome malin.

Première intervention chirurgicale le 18.2.67 (Prof. A. ROHNER) :

Médiane sus-ombilicale. Enorme foie gauche cholostatique, à bord arrondi, présentant de petites taches blanchâtres, pas sûrement métastatiques. Foie droit manifestement moins hypertrophique. Vésicule très à droite, vide. Tentatives de ponction transhépatique gauche : un peu de bile lors des premiers essais, mais très vite, reflux de sang. On renonce à l'injection du produit de contraste. Abord du cholédoque : bile sale. Cholangiographie : bon passage duodénal, pas de reflux intra-hépatique. Clamp de Satinsky sur le bas cholédoque. On obtient ainsi un cholangiogramme qui montre :

- une dilatation globale des voies biliaires intra et extra-hépatiques,
- pas de sténose hilaire manifeste,
- défauts de remplissage multiples.

Par la cholécotomie, la pince à calculs ramène alors de multiples bourgeons papillomateux. La désobstruction est sûrement incomplète. Biopsie hépatique. Drain de Kehr.

Histologie : papillomatose diffuse des voies biliaires, cytologiquement très suspecte, avec des nécroses. Le foie présente une cholostase importante, sans tumeur.

Evolution post-opératoire : les suites opératoires sont simples, afébriles. Par le drain de Kehr s'écoule de 250 à 900 cc/jour d'une bile brun foncé. Le 28 février, un examen cytologique de cette bile montre des amas de cellules glandulaires malignes, de la nécrose et des cellules cylindriques. Ces cellules sont du type P4.

Première radiomanométrie le 3 mars, par le drain de Kehr : le premier passage duodénal se fait à 6 cm/H2O. Après mise en position de Trendelenbourg et hyperpression du liquide à 30 cm/H2O, on voit dans les voies biliaires intra-hépatiques des dilatations moniliformes avec de petites images lacunaires. Les branches biliaires plus périphériques opacifiées ont un calibre assez fin. Dans le lobe droit on ne voit presque pas d'opacification des petites voies biliaires. La vésicule a des bords irréguliers et un contenu inhomogène.

Deuxième radiomanométrie : le 28 mars, après injection de morphine pour bloquer le sphincter d'Oddi. Premier passage duodénal à 10 cm/H2O. On prend plusieurs clichés en hyperpression et on constate que le degré de remplissage et d'opacification des voies biliaires ont nettement diminué. Entre-temps, l'ictère a disparu comme le montre la biologie hépatique du 28 mars :

Bilirubine totale : 13,2 mg/l. Indirecte : 4,8 mg/l. Phosphatase alcaline : 174 Ui/l. On entreprend alors un traitement cystostatique local par injection de 250 mg par jour de 5 fluoro-uracil à travers le drain de Kehr. Malheureusement, l'ictère réapparaît le 30 mai :

Bilirubine totale : 98,7 mg/l. Bilirubine indirecte : 8,4 mg/l. Phosphatase alcaline : 400 Ui/l.

Troisième radiomanométrie par le drain de Kehr : le cliché en hyperpression à 35 cm/H2O montre un passage lent du produit de contraste qui remplit peu à peu la vésicule et le cholédoque avec vidange dans le duodénum ; 20 minutes après, la pression résiduelle est à 25 cm/H2O. Un second cliché en hyperpression montre un léger reflux dans les voies hépatiques. Les parois vésiculaires, cholédociennes et hépatiques ont toutes un aspect irrégulier avec de nombreuses lacunes.

Deuxième intervention le 13.6.1967 (Prof. A. ROHNER) :

Reprise de l'incision de Rio-Branco. Topographie du foie très particulière : ligament rond à 10 cm à droite de la médiane, vésicule dextroposée au point d'être sur la ligne axillaire moyenne, son fond est inatteignable par cette incision. L'abord du pédicule va être très gêné par cette anomalie topographique beaucoup moins marquée lors de la première intervention. Ouverture de la voie biliaire principale : drainage qui ramène à nouveau de très nombreux papillomes. On ne parvient à cathétériser que deux

branches intra-hépatiques, difficiles à systématiser à cause des modifications positionnelles décrites. Lavages, hémorragie abondante après curetage. On doit renoncer au plan initial qui comprenait l'abaissement de la branche gauche et son ouverture jusqu'au ligament suspenseur. De même la cholécystectomie ne peut être pratiquée. Tentative de repérer une branche segmentaire gauche, après excision triangulaire du troisième segment. Après beaucoup de difficultés, on isole un canal de faible calibre (6 mm) d'où s'écoule surtout du sang. Anastomose, sur la même anse jéjunale, de l'hépatique commun largement ouvert sur sa face antérieure (latéro-latérale 5 cm) et de la branche intra-hépatique, cette dernière sur Redon tuteur.

Histologie : papillomatose maligne des voies biliaires avec infiltration carcinomateuse du foie (adénocarcinome cylindro ou cubocellulaire des voies biliaires). Forte cholostase avec cholangite chronique sclérosante.

Evolution : l'ictère disparaît à nouveau en partie mais la phosphatase alcaline reste élevée. Puis progressivement l'état pulmonaire de la malade se dégrade. Elle est fébrile, dyspnéique, elle tousse et expectore. Une radiographie du thorax montre alors de nombreuses opacités nodulaires, floues, disséminées sur les deux plages pulmonaires, compatibles avec des métastases. Une culture des expectorations montre de rares Klebsiella et quelques staphylocoques dorés. Un examen cytologique révèle la présence de cellules malignes dans les expectorations, identiques à celles vues le 28 février dans le liquide s'écoulant du drain de Kehr (type P4). Une anémie s'installe et la malade décède le 10 août 1967.

Examen anatomopathologique : papillomatose des voies biliaires avec dégénérescence maligne, à départ vésiculaire ou canaliculaire, atrophie et métastatisation du lobe hépatique droit. Cirrhose cholostatique discrète et cholangite d'accompagnement. Hypertrophie du lobe gauche avec rares métastases. Métastases multiples pulmonaires bilatérales. Métastases ganglionnaires du hile hépatique, paraaortiques et pulmonaires. Dilatation cardiaque droite, atrophie brune. Thrombose iliaque et fémorale droite. Deux ulcères duodénaux aigus. Néphrose cholémique discrète.

Cette observation entre dans le cadre de l'affection rare qu'est la papillomatose diffuse des voies biliaires. De plus nous n'avons trouvé dans la

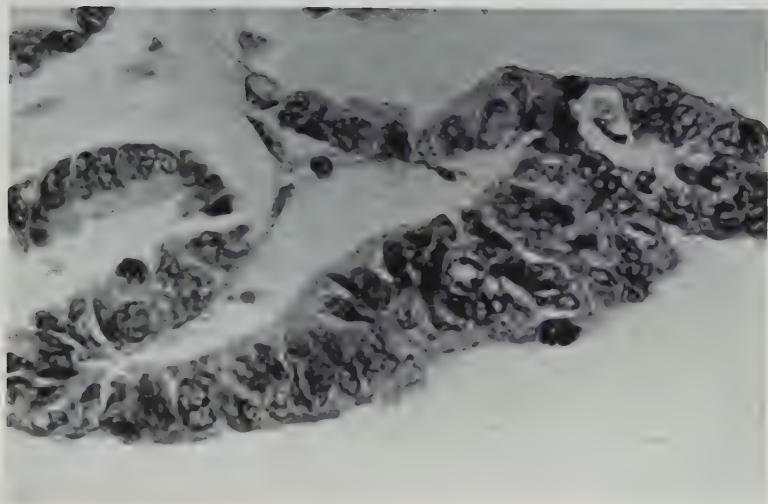
littérature que deux autres cas avec dégénérescence maligne, celui de R. D. NEUMANN (18) et celui de MARCHAL (Thèse de Gilles) (15). Notre observation est la seule où une métastatisation à distance, ici pulmonaire, a été montrée.



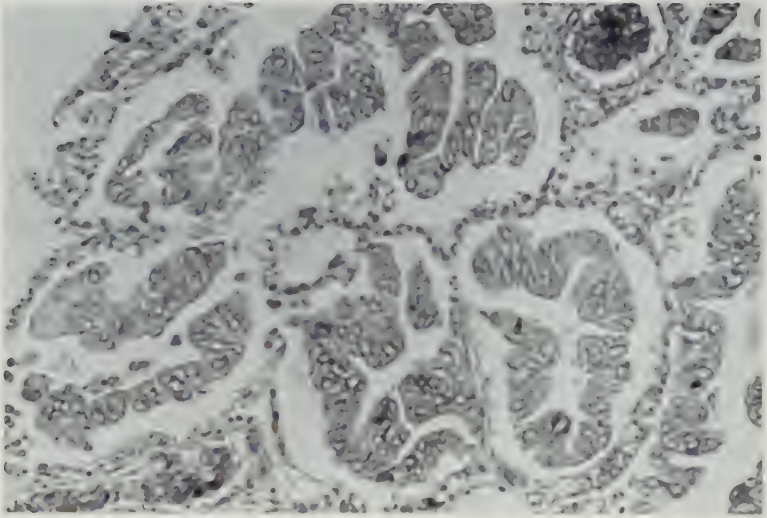
Observation personnelle :
Papillomes multiples de l'hépatocolédoque.
Métastases parenchymateuses du foie droit (M).



Observation personnelle :
Anastomose entre le canal hépatique et jéjunum (J).
Les papillomes, isolés en haut, sont confluent à la partie inférieure.



Observation personnelle :
Papillomes cholédociens, atypies nucléaires évidentes.



Observation personnelle :
Métastatisation pulmonaire massive.

Revue de la littérature

Le nombre de cas de papillomatose diffuse des voies biliaires que nous avons pu découvrir dans la littérature s'élève à 13 depuis le premier cas décrit par CHAPPET en 1894 (7). Il nous paraît donc intéressant de donner ici un résumé succinct de chacun d'entre eux.

I. Observation de CHAPPET, 1894

Il s'agit d'un homme de 68 ans, sans antécédents notables, qui voit apparaître un mois avant son hospitalisation un ictère rétionnel accompagné de simples sensations de pesanteur de l'hypocondre droit et de prurit. Le malade décède en janvier 1894, soit 6 mois après le début de la symptomatologie.

A l'autopsie on trouve une vésicule distendue ; le cholédoque, l'hépatique et les deux branches droite et gauche sont dilatées, et il s'en écoule une bouillie rougeâtre et épaisse. Après lavage, la paroi interne du cholédoque présente sur 8 à 10 cm, de nombreuses tumeurs végétantes, assez molles, blanc rosé, du volume d'un pois à une petite noisette. Pas de lithiase.

Histologie : innombrables festons pliés et repliés sur eux-mêmes, constitués par un tissu conjonctif jeune, tapissé d'un épithélium cylindrique ou prismatique.

II. Observation de CHARLES K. P. HENRY, 1933

C'est une femme de 54 ans, vue pour la première fois par les auteurs en avril 1932. Elle souffre depuis 5 mois de manque d'appétit, d'un dégoût pour les mets gras et de vagues douleurs de l'étage abdominal supérieur, elle a perdu 12 kg ; elle est subictérique.

A l'examen, le foie n'est pas palpable mais on palpe une masse dans la région vésiculaire ; l'hypocondre droit est un peu douloureux et tendu. Elle est fébrile. Il y a une anémie à 2,4M. d'hématies et 60 % d'Hb.

Vésicule exclue à la radiographie (cholangiographie i/v). On pose le diagnostic de carcinome de la tête du pancréas ou de la vésicule biliaire.

Intervention : on découvre une vésicule de la taille d'un pamplemousse, adhérente aux structures adjacentes.

Le cystique est dilaté, de la taille d'un auriculaire et lorsqu'on le sectionne on a l'impression de couper dans du tissu tumoral. Pas d'issue de bile par le cystique. Le cholédoque est de consistance charnue et semble également contenir de la tumeur. Une exploration plus poussée montre que le pancréas est indemne et qu'il n'y a aucune adénopathie pathologique. L'évolution post-opératoire est favorable.

L'examen anatomo-pathologique montre une grosse « verrue » occupant le fond de la vésicule avec de multiples petits papillomes de couleur rouge avec des caillots de sang. Il y a de plus de nombreux petits papillomes, de couleur blanche et de consistance friable. Ces papillomes sont tous bénins.

Nous citons cette observation de papillomatose pour mémoire, mais elle ne sera pas utilisée pour la discussion car la description n'est pas très complète (il manque l'exploration de la voie biliaire principale et intra-hépatique ; il n'y a pas eu de radiographie per-opératoire par exemple) et la catamnèse ne dépasse pas les suites post-opératoires immédiates.

III. Observation de CAROLI, HIVET ET ETEVE, 1959, cas n° 1

C'est un homme de 45 ans, vu par les auteurs en 1958. Dès l'âge de 8 ans, ce patient ressent les premiers symptômes de la maladie, soit des douleurs

épigastriques par crises ; ces épisodes se renouvellent tous les 3 ou 4 ans, sans fièvre ni ictère, mais avec des vomissements. A 37 ans, les crises surviennent tous les 2-3 mois avec épisode d'ictère de 24-48 heures. En mai 1955, cholécystectomie, mais pas d'exploration des voies biliaires. En septembre 1958, les crises sont de plus en plus violentes et on procède aux examens suivants :

— cholangiographie i/v qui ne montre pas d'opacification des voies biliaires.

— transit baryté : dans les limites normales.

— tubage duodéal : forte quantité de sang.

— laparoscopie : image de kystes dans le lobe supérieur gauche du foie, les uns transparents, les autres paraissant contenir du sang.

En octobre 1958, les crises douloureuses se succèdent, l'ictère est permanent. Le patient est hospitalisé.

Intervention (Docteur HIVET) : à la cholangiographie par ponction directe du canal hépatique, le cholédoque est dilaté, le passage dans le duodénum est normal mais l'opacification de la voie biliaire est semée de lacunes. Pas d'opacification de la voie intra-hépatique. Une cholangiographie par ponction trans-hépatique met en évidence deux poches volumineuses et polycycliques. Le curetage de la voie biliaire après cholédocotomie ramène un ensemble de polypes mous, signant une papillomatose de l'hépatocholédoque.

On monte une des branches du drain de Kehr dans le hile, ce qui ramène un flot de bile blanche. On termine l'intervention sur ce drainage laissé en place.

Dans les suites opératoires, il n'y a pas de sédation de l'ictère et le drain donne issue à une mucorrhée cataclysmique atteignant 10 litres par 24 heures. (Le liquide contient de la bilirubine, des protides, des hématies et jusqu'à 225 mg/l de potassium.)

Le patient décède en collapsus et hyperthermie.

Autopsie : section du foie : canaux biliaires très dilatés (les gros canaux ont la taille d'un poignet d'adulte), formant des cavités contenant des tumeurs papillomateuses innombrables, blanchâtres, cérébriformes, molles. D'autres cavités contiennent du sang ou du mucus.

Histologie : les tumeurs dans les voies biliaires intra-hépatiques sont de

structure typiquement papillaire : longues franges à bordures de cellules épithéliales cylindriques, disposées sur une très fine armature conjonctivo-vasculaire.

Les cellules bordant ces végétations sont hautes, cylindriques avec souvent à l'apex une substance mucipare, PAS + et prenant le mucicarmin. Ce sont des tumeurs histologiquement bénignes, il n'y a pas d'effraction des basales ni des adventices, pas d'envahissement autour ou dans les gaines fibreuses de l'arbre biliaire : la néo-formation reste strictement intra-canaliculaire.

IV. Observation de CAROLI, CHAMPEAU ET ETEVE, 1959 (cas n° 2)

Homme de 47 ans, examiné par les auteurs le 25 octobre 1953 pour la première fois. Il souffre depuis 3-4 ans de crises douloureuses en ceinture et depuis 8 mois d'accès angiocholitiques ictériques qui se répètent toutes les semaines.

L'examen clinique ne révèle rien, la biologie est normale. La cholangiographie intra-veineuse montre une vésicule non opacifiée et un cholédoque faiblement injecté. On pose le diagnostic de vésicule exclue et lithias cholédocienne.

Première intervention (Docteur CHAMPEAU, 9 décembre 1958). La radiomanométrie per-opératoire montre un hépato-cholédoque dilaté et un mauvais remplissage des canaux intra-hépatiques gauches. La pression de passage duodénal est normale. A l'ouverture du cholédoque, issue de liquide blanchâtre, hétérogène avec concrétions visqueuses, mucosités glaireuses, jaune-rougeâtre, teintées de bile. Mise en place d'un drain de Kehr. On pose le diagnostic de papillomatose intra-hépatique lobaire gauche.

Evolution : le drain de Kehr se bouche à cause de la viscosité du matériel, mais après désobstruction on constate une amélioration et une disparition de l'ictère.

La cytologie du liquide de drainage faite sur culot de centrifugation après inclusion en paraffine, montre une grande quantité de cellules épithéliales cylindriques avec des gouttelettes de mucus.

Une radiomanométrie post-opératoire par le Kehr révèle un hépato-cholé-

doque dilaté, un arbre biliaire droit normal et sans lacune, un arbre biliaire gauche dilaté avec un remplissage hétérogène. On pense à une papillomatose localisée à l'arbre biliaire gauche et l'indication à une hépatectomie gauche est posée.

Deuxième intervention (Docteur CHAMPEAU) :

Hépatectomie gauche réglée.

Histologie : micropapillomatose des voies biliaires intra-hépatiques et hétérotypie cylindrique de l'épithélium des petits canaux avec aspect hyperplasique villositaire papillaire dans les espaces portes, même périphériques. Le parenchyme hépatique est normal.

Evolution : le malade présente une fistule biliaire persistante sur le moignon hépatique gauche qui se tarit cependant. Il a déjauni et paraît guéri.

En 1960, la fistule réapparaît, puis en 1962 les accès angiocholiques récidivent, on pratique alors une *troisième intervention* (le 12.10.1962), soit une anastomose sur anse en oméga, hépatico-jéjunale, sur le canal droit qui est un peu dilaté.

En 1963, reprise des accès d'angiocholite et on constate une sténose de l'anastomose ce qui conduit à une *quatrième intervention* (le 18.1.63) : libération de la sténose anastomotique + anastomose avec confection d'un néo-canal gauche et une anse grêle. Dix jours après l'anastomose lâche.

Cinquième intervention : démontage de l'anastomose en oméga, résection de l'anse et nouvelle anastomose sur anse exclue en « Y » ; on associe une large sphinctéroplastie.

Evolution : après cette cinquième intervention, les suites sont simples, la fistule est tarie, l'état général est excellent (la catamnèse plus éloignée ne nous est pas connue).

V. Observation de EISS, DI MAIO, CAEDO, 1960

Homme de 63 ans, hospitalisé en février 1949. Il souffre depuis 2 jours de douleurs abdominales et il existe à l'entrée une défense généralisée de l'abdomen. On pose le diagnostic de perforation gastrique.

A l'intervention, grosse vésicule œdémateuse, pas de perforation gastrique. Cholécystectomie.

Anatomie pathologique : nombreux papillomes roses, rouges ou jaunes.
Histologie : papillomes, pas de signe de malignité. Dans la paroi vésiculaire : hémorragie, fibrose et infiltration cellulaire.

En mars 1952, épisode d'ictère accompagné de prurit, de type obstructif, avec augmentation de volume du foie. Deux mois plus tard l'ictère persiste, et le laboratoire confirme le type obstructif.

Seconde intervention en mai 1952 : A l'ouverture du cholédoque, on découvre des éléments mous et polypoïdes. Mise en place d'un Kehr. Décès 8 jours plus tard.

Autopsie : gros foie de 2900 g, vert à la coupe. Les voies biliaires intra et extra-hépatiques sont dilatées et contiennent des polypes mous, gris, de taille variable. Multiples ulcères gastriques. Iléus sur adhérences.

Histologie : papillomes formés d'un tissu fibreux, vascularisé, recouvert par un épithélium bien différencié. Cirrhose hépatique. On pose le diagnostic définitif de papillomatose diffuse des voies biliaires.

VI. Observation de SCHIEFFERS ET BORNER, 1960

Il s'agit d'un homme de 62 ans, examiné par les auteurs en novembre 1959. Il se plaint de douleurs gastriques depuis sa jeunesse, et de coliques de l'hypocondre droit depuis 10 à 15 ans. En automne 1958, il fait un ictère transitoire de quatre semaines. En mai 1959, sub-ictère ; il est alors hospitalisé. A l'examen on palpe une grosse masse lisse et mobile dans l'hypocondre droit, probablement la vésicule.

Intervention : vésicule tendue, grosse comme le poing, pas de calcul ; le cholédoque est dilaté, de la taille d'un pouce et sans calcul. La cholangiographie transvésiculaire montre : dilatations et lacunes de la vésicule et des voies biliaires extra et intra-hépatiques. A l'ouverture de la vésicule et du cholédoque, nombreuses proliférations papillaires friables, gris-blanc. Résection de la vésicule, du cystique, du cholédoque, du canal hépatique commun avec fermeture du bas cholédoque ; anastomose hépatico-jéjunale précolique.

Evolution : le patient décède de péritonite secondaire à la nécrose de l'anastomose.

Autopsie : les voies biliaires intra-hépatiques sont très dilatées, remplies de masses nécrotiques, de petits papillomes ramifiés. Les gros canaux intra-hépatiques près du hile sont seuls à ne pas contenir de papillomes. Les gros canaux extra-hépatiques sont dilatés, remplis de masses tissulaires friables gris-blanc, que constituent les papillomes. Polypose bénigne de tout le côlon, du caecum au rectum.

Histologie : canaux biliaires interlobulaires dilatés, remplis de papillomes s'implantant en un point étroit et finement ramifiés ; dans d'autres endroits, les papillomes contiennent peu de ramifications et il existe de nombreuses proliférations épithéliales en forme de boutons et de champignons. La structure de ces papillomes est régulière, avec un stroma conjonctivo-vasculaire recouvert d'un épithélium de cellules cylindriques hautes et régulières, à noyau longitudinal et cytoplasme clair ; la coloration P.A.S. montre une étroite bordure de mucus à la superficie des cellules ; il n'existe pas de signes de malignité ni d'envahissement des parois du canal. Les canaux extra-hépatiques présentent les mêmes signes, mais le stroma est plus développé, les papillomes plus volumineux, avec métaplasie mucipare importante ; il n'y a pas de signes de malignité.

VII. Observation de R.B. CATTEL, J.W. BRAASCH ET F. KAHN, 1962

C'est une femme de 50 ans, en bonne santé jusqu'en 1955, époque où elle souffre de douleurs abdominales et d'un ictère obstructif intermittent.

Première intervention, 1955 : on découvre du tissu adénomateux dans le cholédoque et des calculs. On pratique une cholécystojéjunostomie. Sédation de l'ictère jusqu'en 1957.

Deuxième intervention, 1957 : ablation de calcul cholédocien et mise en place d'un drain en T.

Troisième intervention, avril 1959 : ablation de tissus polypoïdes du cholédoque, hépatico-jéjunostomie, ablation d'une vésicule non papillomateuse. Revue en décembre 1959, la patiente est à nouveau ictérique.

Quatrième intervention, décembre 1959 : la voie biliaire principale, les canaux hépatiques droit et gauche sont obstrués par des myriades de papillomes et curetés ; déconnexion et rétablissement de l'hépatico-jéjunostomie.

Un an après, la malade présente à nouveau des symptômes d'obstruction biliaire récidivante.

VIII. Observation de SARLES ET COLL., 1966

C'est un homme de 74 ans qui le 10 février 1963 fait une hémorragie digestive importante, il perd connaissance et est alors hospitalisé. L'examen clinique est négatif, on note seulement un amaigrissement récent de 4 kg en 5 mois. Un transit baryté montre une volumineuse lacune de l'angle de la petite courbure.

Intervention le 15.3.1963 (Prof. LAMY) : on découvre une tumeur gastrique maligne de l'angle de la petite courbure et un polype sessile gastrique, plus antérieur. La vésicule biliaire est tendue et inflammatoire et la palpation laisse penser qu'il existe un calcul enclavé du cystique.

Cholécystectomie, la section du cystique donne issue à un tissu encéphaloïde qui tapisse la muqueuse et qui est en continuité avec le cholédoque. La radiomanométrie montre une distension du canal hépatique gauche et un rétrécissement irrégulier du cholédoque avec des images mouchetées des parois qui évoquent un tissu tumoral.

L'examen anatomo-pathologique per et post-opératoire confirme l'adénocarcinome gastrique. Le tissu encéphaloïde prélevé sur le cystique et dans le cholédoque par curetage est constitué de formations papillaires réalisant des villosités au pourtour d'axe-conjonctivo-vasculaire très fin, bordées de cellules cylindriques hautes. Des caractères cytologiques et architecturaux très différenciés, un aspect de pluristratification, une anisonucléose relative, font considérer la lésion comme très suspecte de malignité, pourtant elle ne peut être affirmée sur ces éléments. L'intervention est terminée par une gastrectomie des 2/3 et rétablissement de type Péan.

Le malade quitte l'hôpital un mois après et se porte bien. Il sera revu 8 mois plus tard, son état est satisfaisant.

IX. Observation de MARCHAL (Thèse de Gille, 1967)

Il s'agit d'une femme de 57 ans, hospitalisée en juin 1966 pour ictère de type obstructif, évoluant depuis un mois.

En 1962, elle souffre à plusieurs reprises de crises douloureuses de l'hypochondre droit et fait un épisode d'ictère qui dure 4-5 jours. Une cholangiographie i/v montre une dilatation régulière des voies biliaires intra et extra-hépatiques, avec mauvaise opacification. Vésicule biliaire exclue, pas de lithiase évidente.

Lors de l'hospitalisation de juin 1966, elle présente un ictère franc avec décoloration des selles et urines foncées. On pose le diagnostic de lithiase cholédocienne ancienne.

Intervention le 12.7.1966 (Prof. MARCHAL) : vésicule biliaire volumineuse contenant une formation tumorale végétante très importante. Petits nodules péritonéaux de la région sous-hépatique suspects. Le cholédoque est augmenté de volume. Cholangiographie par ponction du cholédoque qui montre l'existence de processus végétants intra-cholédociens et dans les canaux hépatiques, du même type que celui de la vésicule. Les canaux intra-hépatiques gauches ne sont pas visibles ; les canaux intra-hépatiques droits ne sont pas dilatés.

Cholécotomie, curetage pour ramener le plus possible de ces végétations puis mise en place de deux drains de Kehr drainant, l'un l'hépatique gauche, et l'autre l'hépatique droit.

Anatomo-pathologie : histologie : la tumeur vésiculaire est un épithélioma glandulaire très orthoplasique ; le nodule péritonéal est la métastase beaucoup plus anaplasique du même adénocarcinome. L'examen des végétations intra-cholédociennes révèle une importante papillomatose des voies biliaires.

Evolution : pas de régression de l'ictère, écoulement biliaire par le drainage minime. Au 8^e jour, une hémorragie digestive grave et incoercible se produit et la malade décède au 9^e jour post-opératoire. Pas d'autopsie. Il faut noter que cette observation est la première à montrer le potentiel dégénératif de cette maladie ; potentiel déjà envisagé par d'autres auteurs mais jamais mis en évidence jusqu'alors.

X. Observation de B. BERNAUER ET F. DEUCHER, 1967

Il s'agit d'un homme de 46 ans qui présente au printemps 1959 un ictère passager sans répercussion notable sur son état général. Les accès

deviennent plus longs et plus fréquents jusqu'en 1960 ; il est hospitalisé en janvier 1961.

Intervention : on découvre un cholédoque rempli de masses papillomateuses ; la vésicule est vide et ne contient pas de papillomes. Cholécysectomie, curetage du cholédoque. Hépatico-duodéno-anastomose.

Evolution : l'ictère cède et pendant 18 mois, l'état du patient est satisfaisant. En août 1962, il fait une poussée d'ictère avec cholangite. En janvier 1963, le patient refait un ictère avec signes d'obstruction de plus en plus complète. Tous les essais de thérapeutique conservatrice sont sans effet.

Hospitalisé à nouveau en mars 1963, le patient est amaigri, l'ictère est franc avec prurit ; bilirubine à 395 mg/l. On tente alors un traitement au SPI pendant 14 jours à la dose de 1 g/j, i/v, par analogie avec les traitements pratiqués par les auteurs sur les papillomes des voies urinaires.

Seconde intervention le 4.4.1963 : thoracolaparotomie droite et on libère le hile hépatique. L'hépatoduodénostomie est perméable, mais l'hépatocholédoque et l'hépatique (ce qui est nouveau) sont remplis de formations papillaires histologiquement sûrement bénignes. On laisse en place l'anastomose précédente et on ouvre la voie biliaire qui est curetée jusque très haut dans le foie. On pratique un Longmire modifié, sur la voie biliaire droite (le degré de cirrhose du foie gauche contre-indique une anastomose de ce côté), anastomose sur anse jéjunale en oméga avec Braun, dans l'idée de mettre l'anastomose à l'abri de l'ascension de la papillomatose le plus longtemps possible. On place une sonde Nélaton dans l'hépatique pour pouvoir l'irriguer avec du SPI, ce qui sera fait durant 26 jours.

Evolution : disparition de l'ictère, rapide, et après une laparotomie motivée par une suspicion d'abcès abdominal, l'évolution est favorable. Il quitte l'hôpital fin mai 1963. Il continue à prendre du SPG.

Un an après il refait un épisode d'angiocholite ; puis il en fait par la suite plusieurs poussées attribuées à des excès de régime. Les dérivations biliaires sont perméables lors d'un contrôle radiologique (cholangiographie par voie i/v), fait en juin 1964. L'évolution est de 8 ans au moment de la publication.

*XI. Observation de JAMES MADDEN, JR
ET GARDNER W. SMITH, 1974*

Il s'agit d'un homme de 50 ans, hospitalisé en décembre 1967. Il a subi en 1965 une cholécystectomie pour vésicule exclue. En septembre 1967 il fait un épisode de pancréatite aiguë et développe un ictère de type obstructif.

Première intervention : l'exploration du cholédoque montre la présence de tumeurs papillaires spongieuses. On place un drain en T. Une cholangiographie faite par le drain montre une opacification avec de multiples lacunes du canal hépatique gauche. Les constatations conduisent à pratiquer le 5.1.1968 une hépatectomie gauche.

Evolution : favorable, le malade ne présente plus de symptomatologie jusqu'en 1968, mais une cholangiographie i/v montre des défauts de remplissage sur le tiers distal de l'hépatique commun. Par la suite il fait des épisodes d'ictère avec fièvre et douleurs jusqu'en octobre 1969, date à laquelle il est hospitalisé à nouveau pour ictère persistant.

On pratique une cholangiographie transhépatique qui montre une obstruction presque complète de l'hépatique commun et un envahissement papillomateux de deux canaux biliaires du lobe droit et du lobe caudé.

Troisième intervention : curetage d'un abondant matériel papillomateux de l'hépatique et des canaux biliaires intra-hépatiques. On pratique une cholédoduodénostomie pour assurer le drainage.

En août 1970, il refait une crise de cholangite et une nouvelle cholangiographie transhépatique montre une récurrence de l'obstruction.

Quatrième intervention : on pratique une duodénotomie et à travers la cholédoduodénostomie on curette de multiples papillomes. On note l'apparition d'une cirrhose biliaire avec hypertension portale.

Evolution : on place le patient sous traitement de BCNU (1-3 bis (2 - chloroethyl) 1 - nitrosourea). Il semble que la tumeur régresse un peu après deux mois, ce que montre le reflux, par la cholédoduodénostomie, du produit de contraste d'un transit. Le traitement au BCNU est poursuivi d'avril 1971 au 1^{er} mai 1971, date à laquelle il est hospitalisé pour ictère, fièvre et choc. Il décède 2 jours après, d'un choc septique, 5 ans après que le diagnostic de papillomatose diffuse des voies biliaires ait été posé.

*XII. Observation de H. D. ALDOLPHE, J. SCHLACHETZKI,
H. BREINING ET B. KARHOFF, 1974*

C'est un homme de 52 ans vu par les auteurs le 21.12.1971. Depuis un an il souffre de douleurs de l'étage sus-mésocolique d'abord, puis d'ictère avec selles décolorées et urines foncées. A l'entrée à l'hôpital, l'examen clinique est négatif à part un ictère. L'abdomen est sans particularité, le foie est non agrandi.

Laboratoire : Bilirubine : 4,4 mg%, SGOT : 36 mU, SGPT : 42 mU. Phosphatase alcaline : 56 mU. Il n'y a pas d'anémie, la formule sanguine est normale.

Cholangiographie : pas d'élimination du produit de contraste. On pose le diagnostic d'ictère obstructif et le patient est transféré en chirurgie pour laparotomie.

Intervention : foie un peu augmenté de volume, verdâtre, de surface brillante. Vésicule souple, paroi épaissie. Cholédoque d'un diamètre de 1 cm environ.

Cholécystectomie, puis cholédocotomie. Issue immédiate de masses mucoïdes et papillomateuses. Mise en place d'un drain en T. Cholangiographie : bon passage dans le duodénum, hépatique gauche normal. Hépatique droit : seule la partie proximale est opacifiée.

Histologie : masses tumorales papillaires avec importante quantité de mucus. Cellules épithéliales de recouvrement bien délimitées. Atypies des noyaux qui sont polymorphes et polychromatiques. Cholécyste chronique.

Evolution : cédation de l'ictère. Les cholangiographies de contrôle montrent une absence d'opacification des voies intra-hépatiques. Ablation du Kehr, puis le malade quitte l'hôpital. Début juin, soit 3 mois plus tard, réadmission pour douleurs de l'hypocondre droit, ictère, prurit et selles décolorées.

Bilirubine à 117 mg/l.

Seconde intervention : le cholédoque a augmenté de calibre. Cholédocotomie : issue à nouveau de masses papillomateuses. Aspiration et curetage des voies biliaires. On pratique une large cholédocoduodénostomie.

Histologie : semblable au premier examen.

Evolution : elle est favorable, la bilirubine revient à un taux normal et le

patient quitte l'hôpital. Il est réadmis 10 mois plus tard, après plusieurs épisodes d'ictère avec prurit. Il présente de l'ascite dans laquelle on trouve des cellules type P5. Traitement symptomatique. Il quitte l'hôpital où il est réadmis dans un état cachectique et ictérique 5 mois plus tard. Décès le 18 novembre 1973 soit 2 ans après la première intervention.

Autopsie : grosse dilatation des voies biliaires extra et intra-hépatiques qui sont remplies de multiples papillomes. Il n'y a pas d'infiltration de la paroi des voies biliaires.

Foie : très ictérique, cholangite purulente et intra-hépatique avec abcès multiples, un des abcès a perforé la capsule et provoqué une collection purulente sous-phrénique à droite. L'abdomen présente une péritonite fibreuse fraîche et étendue.

En résumé, il s'agit d'une papillomatose diffuse des voies biliaires en dégénérescence maligne mais sans infiltration des parois des voies biliaires ni métastases.

*XIII. Observation de RONALD D. NEUMANN ;
V. LIVOLSI ; N. S. ROSENTHAL, 1976*

Il s'agit d'un homme de 45 ans, hospitalisé et vu par les auteurs en 1974, pour ictère récidivant.

Dès l'âge de 19 ans, ce patient souffre de diarrhées, et à 24 ans un lavement baryté montre des images compatibles avec une colite ulcéreuse. En 1957, il présente un ictère, du prurit et des nausées. On pratique une ponction-biosie du foie qui montre une cholangite. Un an plus tard, il est hospitalisé pour ictère, prurit, hépatomégalie et exacerbation des diarrhées. La colite ulcéreuse n'est pas confirmée par un lavement baryté ni par une endoscopie. On attribue la pathologie à une péricholangite. De 1959 à 1974, il est traité par des antibiotiques et des stéroïdes, il présente des épisodes multiples de diarrhées, d'ictère, de perturbation des tests hépatiques, ces épisodes durent de 1 à 9 mois avec des intervalles libres pouvant aller jusqu'à un an.

En 1974, il est hospitalisé pour réévaluation, il est dans un état cachectique et présente un ictère foncé. Le foie est gros, indolore, lisse. On ne palpe

pas de masse abdominale. Il n'y a pas de signe d'hypertension portale.

Biologie : Bilirubine totale : 24,2 mg% (N : 1,5 mg%). Bilirubine directe : 12,1 mg% (N 0,3 mg %). SGOT 190 u. Phosphatase alcaline 912 ui (N. 10-70). Protéines totales 42 g/l (alb 15 g/l, glob 27 g/l).

Cholangiographie rétrograde : multiples défauts de remplissage de la vésicule, du canal hépatique et de l'hépatocolédoque.

Intervention : la vésicule contient 3 calculs, la voie biliaire est libre de lithiase. La cholangiographie per opératoire montre un rétrécissement de l'hépatique commun et de ses branches. Le curetage de la biliaire ramène des papillomes. Mise en place d'un drain en T.

Histologie : — formation papillaire avec épithélium muco-sécrétant et adénomateux. — foyer d'atypie épithéliale, net, mais sans carcinome évident.

Evolution : l'ictère ne cède qu'en partie et au 9^e jour le drain de Kehr tombe. Le malade quitte l'hôpital, mais doit être réadmis 3 semaines plus tard. Il présente alors un état léthargique, des œdèmes, il est fébrile et l'ictère augmente. Les hémocultures montrent une sepsis à *Klebsiella*, son état se détériore progressivement et il décède 10 semaines après l'intervention chirurgicale.

Autopsie : foie de 1500 g, avec capsule épaissie, finement granulaire. A la coupe, parenchyme vert foncé avec foyers de nécrose jaune. Les canaux hépatiques gauche et droit sont distendus par de multiples papillomes sessiles, mous, rouge-bruns, cérébriformes. La partie proximale de l'hépatique commun contient les mêmes papillomes sur 3 cm environ. On n'en note pas sur le cholédoque.

Histologie : papillomes formés d'un axe conjonctivo-vasculaire avec un épithélium régulier bien différencié. Il y a des foyers d'atypie nucléaire importante, des mitoses et des zones d'épithélium pluristratifié. Ces zones sont bordées de foyers d'adénocarcinome avec invasion de la paroi des canaux biliaires et autour des nerfs. Pas de métastase dans le parenchyme hépatique ou dans d'autres tissus. Multiples abcès hépatiques.

Aspect de la maladie

A la lumière des 13 cas que nous avons mis à jour dans la littérature et de la nouvelle observation que nous rapportons, nous allons essayer de cerner les caractères principaux de cette maladie.

Toutefois, la rareté des cas et leur dispersion (chaque auteur n'en présente qu'un ou deux à son actif) ne permettent pas de tirer des conclusions statistiquement définitives, du moins en ce qui concerne la symptomatologie, le traitement et l'évolution.

I. ANATOMIE PATHOLOGIQUE

A. Macroscopie

Siège des papillomes : ce qui est essentiel c'est la diffusion à tout l'arbre biliaire de l'atteinte papillomateuse soit d'emblée, soit secondairement. L'atteinte est généralisée au cholédoque, à l'hépatique commun, aux branches droite et gauche ainsi qu'à leurs ramifications, dans tous les cas, sauf dans le second cas de Caroli (cas n° IV), où la voie biliaire intra-hépatique droite est épargnée.

Dans le cas de Madden (cas n° XI), l'atteinte porte d'abord sur le cholédoque et la voie biliaire gauche, ce qui conduit comme dans le cas de Caroli à une hépatectomie gauche ; cependant, par la suite, toute la voie biliaire droite est envahie à son tour.

Dans le cas de Neumann (cas n° XIII), les voies biliaires intra-hépatiques droite et gauche sont envahies de même que l'hépatique commun sur 3 cm environ, le cholédoque n'étant pas touché.

Dans le cas de Bernauer et Deucher (cas n° X), la pathologie envahit d'abord le cholédoque, puis l'hépatique commun et montre ainsi une tendance ascendante (on la retrouve dans le cas de Madden et nous pensons que le cas II de Caroli aura suivi plus tardivement la même évolution).

Dans le cas de Sarles, le cystique était lui aussi le siège d'une papillomatosse diffuse en continuité avec le cholédoque, mais la vésicule est indemne de cette lésion. La vésicule est intéressée par la présence de papillomes, seulement dans 4 observations, celle de Henry (cas II), celle de Eiss (cas V), celle de Schieffers (cas VI), celle de Marchal (cas IX) ; dans ce dernier cas, il y a d'ailleurs une dégénérescence maligne.

Ces papillomes sont de dimensions variables, de quelques millimètres à plusieurs centimètres, de consistance molle, cérébroïde, ils sont sessiles ou pédiculés. Leur couleur varie : blanc-rose, grisâtre, jaunâtre.

Le foie peut être augmenté de volume, cholostatique et parfois présenter une cirrhose biliaire (Eiss cas V). Cette cirrhose biliaire aboutit même à une hypertension portale nette dans le cas de Madden (cas XI).

La vésicule et le cystique peuvent être dilatés soit par la présence de papillomes, soit par un processus inflammatoire secondaire à l'obstruction par la maladie principale ; la vésicule peut aussi présenter une véritable mucocèle (cas de Sarles, Schieffers et Chappet).

Dans un cas, celui de Neumann, elle présente trois calculs mais pas de papillomes.

Les voies biliaires intra-hépatiques sont dilatées par les papillomes et le produit de leur sécrétion, au point même de devenir parfois kystiques et monstueuses, comme dans le premier cas de Caroli, où elles atteignent le diamètre d'un poignet d'adulte ; dans la majorité des cas, la dilatation est plus modeste et peut siéger ou prédominer sur l'hépatique gauche par exemple (Sarles, Caroli 2) ; le plus souvent elle est bilatérale.

L'hépto-cholédoque peut présenter également une dilatation plus ou moins importante (taille du pouce dans le cas de Schieffers) ; il est lui-même le siège de papillomes.

Les papillomes sécrètent un produit mucipare épais, visqueux qui, aggloméré avec les cellules desquamées, contribue à la dilatation des voies biliaires et à leur obstruction, comme le montre la plupart des cas.

B. Histologie

Les papillomes sont formés par des villosités, de longues franges plus ou moins repliées sur elles-mêmes. Ces villosités sont constituées par un axe conjonctivo-vasculaire fin, recouvert d'un épithélium cylindrique unistratifié. Les cellules épithéliales hautes ont une activité sécrétoire et fixant à leur apex les colorants spécifiques du mucus (mucicarmin et P.A.S.).

Sur les 13 cas que nous citons, 10 présentent des papillomes sûrement bénins histologiquement ; il n'y a pas d'effraction des basales, ni des adventices, pas plus que d'envahissement des parois canalaire. Les franges papillaires sont régulières, l'épithélium de revêtement est monostratifié, sans atypie cellulaire ni nucléaire, sans métastases suspectes. La polarité apicale mucosécrétoire est conservée.

Le potentiel de dégénérescence maligne de la papillomatose diffuse est évoqué par plusieurs auteurs, mais le premier cas où elle est démontrée sûrement est celui de Marchal (cas IX) où la transformation en adénocarcinome au niveau de la vésicule ne fait pas de doute. Quatre cas de la série que nous proposons sont remarquables, car ils illustrent tous les stades de cette dégénérescence. Le cas de Sarles (cas VIII), tout en restant formellement histologiquement bénin, montre par place des caractères cytologiques et architecturaux très différenciés, avec des aspects de pluristratification et une anisonucléose relative, qui font considérer la lésion comme très suspecte de dégénérescence maligne.

Le cas de Marchal (cité plus haut), montre un adénocarcinome net au niveau de la vésicule. Dans le cas de Neumann, lors de la première intervention, on découvre à côté de papillomes parfaitement bénins, des foyers d'atypie de l'épithélium, mais sans carcinome évident ; l'auteur considère ces lésions comme un carcinome in situ. A l'autopsie de ce malade (dix semaines plus tard), l'examen histologique des coupes étagées des voies biliaires montre des foyers d'atypie nucléaire de l'épithélium,

des mitoses et des pluristratifications. Au pourtour de ces zones d'atypie, il y a des aires d'adénocarcinome, avec invasion des parois des canaux biliaires et des espaces périnerveux. Il n'y a pas de métastases dans le parenchyme hépatique, ni dans d'autres tissus.

Dans notre observation (cas de Rohner obs. pers.) le premier examen histologique révèle une papillomatose cytologiquement très suspecte de malignité ; par la suite une cytologie du liquide de drainage par le drain de Kehr montre des amas de cellules malignes et de cellules cylindriques. Ces cellules de type P4 sont interprétées comme provenant d'un carcinome. Une histologie sur biopsie, lors de la seconde intervention, confirme cet examen et montre une dégénérescence en adénocarcinome de la papillomatose avec infiltration du foie.

Pour la première fois, et à notre connaissance, c'est le seul cas, où l'on met en évidence la possibilité de *métastatisation à distance* de cette pathologie. En effet, un examen cytologique d'expectorations montre des cellules type P4, identiques à celles vues dans le liquide provenant du drain de Kehr et l'autopsie confirme la présence de métastases multiples au niveau des deux poumons.

Il existe donc des formes sûrement bénignes, des formes avec signes de dégénérescence histologique, des formes à dégénérescence maligne confirmée et des formes avec dégénérescence maligne et métastatisation à distance (notre cas). Caroli insiste sur un élément histologique qu'il relève dans son premier cas, soit la métaplasie associée cylindrique, glandulaire, muqueuse, de tout l'épithélium des voies biliaires intra-hépatiques, qu'il s'agisse des voies principales, segmentaires ou interlobulaires ; le revêtement épithélial, au lieu d'être cubique, aplati, est formé de cellules cylindriques hautes, avec figures de sécrétion mucipare et ébauche de structure papillomateuse.

Caroli conclut qu'il s'agit donc d'une affection diffuse systématisée de tout l'épithélium des canaux biliaires.

Il nous paraît intéressant de citer ici l'observation de Goinard (n° 10), qui présente le cas d'un malade atteint d'ictère angiocholitique à répétition, et chez lequel il découvre une transformation mucipare de l'épithélium, de la vésicule, du cystique, de l'hépatocolédoque et du sphincter d'Oddi, mais sans présence de papillomes.

Peut-on admettre l'hypothèse qu'il s'agissait là du premier stade de la maladie, le dernier étant représenté par notre cas avec dégénérescence maligne et métastases à distance ?

II. CLINIQUE

Le principal aspect clinique de cette maladie est son évolutivité chronique, semée d'accès à répétition d'angiocholite et d'ictère. L'évolution est la plupart du temps fatale, tant dans les cas bénins histologiquement parlant, que dans les cas présentant une dégénérescence maligne.

Les symptômes de la maladie qui semblent être les plus précoces et les plus fréquents sont des douleurs vagues, épigastriques ou de l'hypocondre droit, parfois en ceinture. L'intensité de ces douleurs est en général modérée, il n'y a pas d'horaire précis et pas de causes déclenchantes nettes. L'ictère fait défaut à ce stade et la symptomatologie n'est pas toujours rattachée à une cause biliaire.

Plus tard surviennent les épisodes d'ictère transitoires, accompagnés ou non de douleurs et de fièvre ; certains cas présentent de véritables coliques hépatiques et d'autres sont atteints d'accès d'angiocholite, avec fièvre en clocher, douleurs de l'hypocondre droit ou épigastrique ; l'épisode dure un ou plusieurs jours. La période d'état de la maladie est marquée par la répétition des accès angiocholitiques, de plus en plus fréquents, et l'apparition d'ictère obstructif ne régressant pas ; cette situation va obliger à l'intervention. La durée d'évolution entre les premiers symptômes et la première intervention (où le diagnostic est enfin établi), s'étend sur plusieurs mois ou même années, le plus long délai étant celui écoulé dans le premier cas de Caroli, où le patient avait eu les premières atteintes de la maladie à l'âge de 8 ans.

L'examen clinique est le plus souvent décevant. En phase ictérique, on est en présence d'un ictère par obstruction, plus ou moins foncé. Le foie est agrandi de façon modérée pour la majorité des cas ; cependant, dans le premier cas de Caroli, il atteint des proportions considérables du fait de la prolifération monstrueuse des papillomes. Dans notre cas, le lobe gauche, très augmenté, occupe l'épigastre, il est palpable jusqu'à l'ombilic,

il est douloureux. La vésicule est palpable, tendue dans le cas de Chappet, Schieffers, Sarles et Rohner ; dans le cas de Marchal, la manœuvre de Murphy est positive.

III. EXAMENS PARACLINIQUES

A. Examens biologiques

Les examens de la fonction hépatique montrent au début une cholestase pure : la bilirubine est augmentée aux dépens de la bilirubine conjuguée surtout ; le cholestérol total et les phosphatases alcalines sont augmentés. Par la suite on peut noter une altération de la fonction cellulaire, car l'évolution se fait vers une cirrhose biliaire.

L'anémie, relevée dans un des cas de Caroli et dans celui de Schieffers, attribuée par Gilles à une tendance à l'hémobilie, n'est pas constante et pourrait être attribuée dans d'autres cas à une pathologie indépendante (par exemple le carcinome gastrique dans le cas de Sarles, la colite dans le cas de Neumann) et n'a par conséquent rien de spécifique et ne peut aiguiller le diagnostic.

Caroli a montré un élément biologique intéressant, qui, si il est reconnu, pourrait permettre de poser un diagnostic pré-opératoire de quasi-certitude. Il s'agit d'une desquamation tumorale intra-canalair, accompagnée du produit de la sécrétion des papillomes.

A l'examen ce produit montre les éléments suivants :

— *Macroscopie* :

C'est un liquide incolore ou blanchâtre, hétérogène, contenant des flocons de mucus, plus parfois du tissu nécrotique, fluide ou visqueux, au point, dans un des cas de Caroli, d'obstruer un drain de Kehr et dans d'autres cas de rendre inefficaces les dérivations biliaires.

— *Chimisme* :

C'est un liquide pratiquement acholique, pas de sels biliaires, entre 0 et 8 mg % de pigments biliaires ; il contient des protides entre 2 g et 0,25 g % qui migrent dans l'un des cas électrophorétiquement comme l'albumine. On trouve également de la mucine. Le taux de potassium y est très élevé,

225 mg % (Caroli). Chappet donne une analyse à peu près identique pour son cas ; malheureusement, les autres auteurs ne donnent pas l'analyse chimique de ce liquide, bien qu'ils le mentionnent.

— *Cytologie :*

On découvre sur le culot de centrifugation, inclus en paraffine et coupé, de nombreuses cellules épithéliales cylindriques contenant des gouttelettes de mucus et des hématies (Caroli). Dans notre observation on découvrira des cellules malignes type P4, à côté des autres éléments.

En pré-opératoire, ce liquide peut être obtenu par tubage duodénal (Caroli) ou par ponction transhépatique directe, lors d'une laparoscopie (Schieffers). Seuls ces deux auteurs ont pratiqué ces examens en pré-opératoire, examens dont le résultat serait précieux pour un diagnostic plus rapide de la maladie. Cependant, il faut bien remarquer que la maladie évoluant comme un syndrome obstructif banal, rien ne pousse à les pratiquer avant la laparotomie, dont l'indication est posée par l'ictère obstructif quelle qu'en soit la cause. En per-opératoire ou en post-opératoire, l'intérêt diagnostique de la découverte de ce liquide devient nul, puisque la présence des papillomes signe un diagnostic de certitude ; tout au plus il pourrait être intéressant de suivre l'évolution cytologique, pour détecter un passage à la malignité d'une lésion primitivement bénigne.

B. Examens radiologiques

Ce sont des examens fondamentaux :

— *La cholécystographie* orale ou la cholangiographie intraveineuse ne donnent souvent que de mauvais résultats au moment de la phase d'état, du fait de l'ictère, et il ne faut les tenter qu'après que le malade ait déjàuni, de manière à avoir une « clearance » hépatique convenable. A cette condition, on peut obtenir des images montrant la dilatation des voies biliaires ou de segments de voies biliaires, et des défauts de remplissage (Marchal, Madden).

— *La cholangiographie pré-opératoire trans-hépatique* : seul Madden (cas n° XI) semble l'avoir pratiquée. Il obtient un résultat très satisfaisant avec des images caractéristiques.

— *La cholangiographie rétrograde par voie endoscopique* a été utilisée

par Neumann (cas n° XIII) avec un très bon résultat ; les images obtenues sont absolument typiques. Il nous semble que cet examen soit le meilleur que l'on puisse effectuer en pré-opératoire actuellement, puisque le résultat est parfaitement indépendant de la « clearance » hépatique. On pourrait même y associer un rinçage et une aspiration du liquide de la voie biliaire, avant l'injection du produit de contraste, ce qui permettrait probablement de découvrir, à la cytologie et à l'examen chimique, des éléments spécifiques à cette maladie. Par ailleurs, une meilleure connaissance de l'iconographie radiologique de cette pathologie devrait permettre un diagnostic pré-opératoire assez sûr. Cette technique nous paraît être d'un usage relativement facile, et moins dangereuse que la ponction trans-pariétohépatique, mais elle ne doit, à notre sens, être pratiquée que si une sanction chirurgicale peut être envisagée dans les 24 heures suivantes, à cause du risque de déclencher un accès d'angiocholite.

— *Cholangiographie per-opératoire* : c'est l'examen qui donne les plus belles images et a permis de juger de l'étendue de l'atteinte des voies biliaires. Il faut, bien entendu, obtenir une injection parfaite des voies biliaires intra-hépatiques en usant si nécessaire des artifices techniques bien connus pour y parvenir.

Les images caractéristiques de cette pathologie sont une dilatation pratiquement constante de l'hépatocolédoque, due, soit aux papillomes, soit aux sécrétions muco-glaireuses, avec de petites images lacunaires claires et arrondies (papillomes ou flocons de mucus). Les voies biliaires intra-hépatiques peuvent montrer une dilatation considérable (voir des images kystiques, cas n° 2 de Caroli), soit à droite et à gauche, soit à gauche seulement, alors que la voie biliaire droite paraît normale (Caroli, Madden). L'opacification est hétérogène, les canaux montrent un semis de lacunes claires, parfois on ne voit qu'une non-homogénéité de teinte.

— *Cholangiographie post-opératoire* : elle est intéressante, car elle permet de juger de l'évolution de la maladie et de l'étendue du curetage des papillomes qui a été effectué lors de l'intervention, de même que la perméabilité du drainage biliaire (sphinctéroplastie, anastomose) mis en place.

Dans le cas de Madden, où il avait été pratiqué une cholédocoduodénostomie, il existait un reflux qui, par transit gastro-duodénal, permettait de

juger de la perméabilité de l'anastomose et de l'état de la partie distale du cholédoque.

— *La laparoscopie* : elle peut montrer un foie de cholostase, plus ou moins gros, avec parfois des saillies de taille variable, translucides (d'allure kystique) ou blanchâtres, sorte de boudins tumoraux. Elle permet la ponction hépatique sous contrôle pour opacification directe des voies biliaires (Schieffers).

IV. DIAGNOSTIC

Le diagnostic pré-opératoire est extrêmement difficile. Dans aucun des cas que nous citons, il n'a été posé avant l'intervention, même lorsque quelques éléments précis avaient été découverts tels que liquide de tubage duodénal avec hémobilie, aspect laparoscopique du foie (Caroli), image radiologique par cholangiographie rétrograde (Neumann) ou transpariétohépatique (Madden), etc.

En effet, pour chacun des auteurs, il s'agissait d'un cas princeps, la maladie étant extrêmement rare et l'interprétation correcte de ces données n'ayant pas été faite.

Après la revue des 13 cas que nous citons, les éléments sur lesquels le diagnostic pré-opératoire peut s'appuyer nous paraissent être les suivants :

— *cliniques* : histoire de douleurs vagues, épigastriques et de l'hypocondre droit, puis accès d'angiocholite et d'ictère à répétition et enfin un ictère net et durable ;

— *biologiques* : signes d'obstruction biliaire, parfois anémie, puis atteinte hépato-cellulaire ;

— *radiologiques* : par cholangiographie rétrograde : dilatation des canaux biliaires, de l'hépatocholédoque, opacification hétérogène avec semis de lacunes claires ;

— *chimiques et cytologiques* : par analyse du liquide de tubage duodénal ou de ponction hépatique sous laparoscopie ;

— *diagnostic per-opératoire* :

c'est en cours d'intervention seulement que le diagnostic de certitude sera posé. La radiomanométrie per-opératoire montrera des images radiologiques suspectes de papillomes (ou de lithiasse multiple) et la qualité du

liquide s'écoulant de la voie biliaire mettra sur le chemin du diagnostic. Le prélèvement des papillomes lors de l'ouverture et du curetage des voies biliaires affirmera le diagnostic, de même que l'examen histologique per-opératoire du matériel.

V. ÉVOLUTION

L'évolution de cette maladie est redoutable par sa systématisation à tout l'arbre biliaire et par une progression que rien ne semble pouvoir enrayer et qui entraîne la mort de pratiquement tous les patients même si la durée est parfois longue.

En effet, dès la période d'état le patient passe d'épisode angiocholitique en épisode angiocholitique, de période d'ictère en période d'ictère. Les interventions chirurgicales souvent multiples n'apportent que des améliorations passagères, suivies de récides. La dégénérescence maligne possible est une complication également redoutable.

Si nous reprenons les cas publiés :

— Le malade de Chappet meurt d'un ictère après 6 mois d'évolution.

— Le premier malade de Caroli décède d'une hémobilie et d'une mucorrhée cataclysmique, évolution de 30 ans.

— Le malade de Eiss subit deux interventions et décède après mise en place d'un drain de Kehr, évolution de 3 ans.

— Le malade de Schieffers subit une exérèse large des voies biliaires extra-hépatiques et décède par nécrose de l'anastomose, évolution de 10 ans.

— Le patient de Marchal, dont la papillomatose est dégénérée, décède d'hémorragie digestive après mise en place d'un drain de Kehr et curetage de la voie biliaire.

— Le malade de Madden subit quatre interventions et décède d'un choc septique sur cholangite, évolution de 5 ans environ.

— Le malade de Schlachetzki évolue pendant environ 3 ans, subit deux interventions avec établissement d'une cholédocoduodénostomie et décède finalement d'abcès hépatiques sur cholangite et de cirrhose biliaire.

— Le malade de Neumann évolue pendant environ 17 ans, subit une intervention et décède de septicémie et d'insuffisance hépatique ; de plus il y a des foyers de dégénérescence maligne de la papillomatose.

— Le patient de Rohner (cas personnel) subit deux interventions et décède à la suite d'une métastatisation pulmonaire de sa maladie, l'évolution est de 6 ans.

— Le second malade de Caroli, après 4 interventions, dont une hépatectomie gauche, semble avoir été mis sur la voie de la guérison par une large sphinctéroplastie, l'évolution est de 7 ans lors de la publication.

— Le malade de Deucher subit une cholédocoduodénostomie puis un Longmire, ce qui amena une sédation de la symptomatologie, il vivait encore 8 ans après l'intervention mais faisait parfois des accès d'angiocholite.

Dans les cas où la maladie semblait au départ localisée, à gauche par exemple, ce qui a poussé à des exérèses larges (hépatectomie gauche) ou à des segments de la voie biliaire extra-hépatique qui a été alors réséquée, une extension dans les segments non atteints s'est produite. Ce caractère extensif confère une malignité locale aux cas histologiquement bénins.

VI. TRAITEMENT

Du fait de la diffusion de la maladie et de son potentiel évolutif local, aussi bien que malin, la thérapeutique est décevante et ne permet pas de résultats spectaculaires.

A. Traitement médical

Trois auteurs ont tenté des traitements locaux ou par voie générale avec des cytostatiques :

— Deucher utilise du SPI en perfusion, par analogie avec les traitements tentés dans les papillomatoses vésicales, mais il ne semble pas avoir obtenu une régression par ce moyen.

— Madden traite son malade avec du BCNU et pense avoir pu constater une discrète régression des papillomes.

— Rohner donne à son patient, localement, par le drain de Kehr, du 5 fluoro-uracil, sans effet apparent.

Pratiquement, tous les cas ont reçu, à un moment ou à un autre de leur évolution, divers antibiotiques ; le malade de Neumann a été traité sur

une longue période par des stéroïdes. Aucun malade, à part celui de Chappet, n'a été traité par des moyens exclusivement médicaux.

B. Traitement chirurgical

Le traitement chirurgical idéal serait l'ablation de tous les territoires intéressés par la papillomatose, puisque même une ablation minutieuse et totale des papillomes par curetage n'empêcherait pas la récurrence. La diffusion de la maladie rend cette idée illusoire, sans parler des cas où la dégénérescence maligne complique le tableau. Peut-être que dans l'avenir, la greffe du foie serait une méthode acceptable de traitement.

On doit donc se contenter de méthodes d'exérèse plus ou moins complètes et de procédés de drainage.

a. Exérèse

Tous les auteurs ont pratiqué des curetages de la voie biliaire principale et des canaux biliaires droit et gauche, mais les voies biliaires segmentaires ne peuvent être atteintes et l'opération est forcément incomplète. Dans les deux cas, où seule la voie gauche semblait atteinte, il a été réalisé une hépatectomie gauche réglée. Schieffers a réalisé une ablation de la vésicule, du cholédoque et de l'hépatique commun, malheureusement le patient est décédé des suites de la nécrose de l'anastomose hépatico-jéjunale.

La cholécystectomie a été pratiquée deux fois pour une atteinte papillomateuse (Eiss, Schieffers), une fois pour papillome dégénéré en adénocarcinome (Marchal). Dans d'autres cas, elle a été effectuée pour des complications (mucocèles, lithiasse, cholécystite) ou pour des raisons techniques.

b. Drainage

Dans tous les cas, il a été évident que l'association à l'exérèse d'un procédé de drainage était indispensable pour permettre l'évacuation des produits de sécrétion et de desquamation.

Le drain en T a été largement utilisé lors de l'une ou l'autre des interventions itératives pratiquées sur chaque patient ; dans un seul cas, celui de Caroli, il s'est révélé catastrophique puisque l'écoulement qui atteignait 10 l./24 heures a entraîné la mort du patient par collapsus et déplétion potassique.

Les modes de drainage plus définitifs varient avec chaque auteur. Dans le second cas de Caroli,

— Champeau a placé d'abord un Kehr, puis une anastomose du canal gauche (après hépatectomie gauche) sur anse en oméga ; cette anastomose se désunira en partie et elle sera remplacée par une anastomose bilio-jéjunale sur anse en Y, l'opérateur y associant une large sphinctéroplastie avec résultat satisfaisant.

— Schieffers pratiquera une anastomose hépatico-jéjunale d'emblée, imposée par la résection de toute la voie biliaire extra-hépatique qu'il réalise.

— Cattell met en place une hépatico-jéjunostomie pour mettre hors circuit l'hépato-cholédoque très envahi.

— Madden fait une cholédoduodénostomie à travers laquelle il pratiquera d'ailleurs un curetage cholédocien itératif.

— Deucher pratique d'abord une cholédoduodénostomie puis dans une deuxième intervention, l'affection ayant une tendance ascendante, il fait un Longmire modifié sur l'hépatique droit, la partie gauche semblant plus atteinte, de façon à mettre l'anastomose à l'abri, le plus longtemps possible.

— Schlachetzki pratique une cholédoduodénostomie lors de la seconde intervention.

— Rohner réalise lors de la seconde intervention, une anastomose, sur la même anse jéjunale latéro-latérale avec l'hépatique commun (anastomose large de 5 cm environ) et termino latérale avec un canal segmentaire gauche, de faible calibre il est vrai, et sur Redon-tuteur.

c. Conclusions thérapeutiques

Le traitement chirurgical est habituellement un traitement de fortune comme le montre les protocoles opératoires (J. Sommelet).

Ce traitement ne peut être que palliatif et il semble bien ne jouer aucun

rôle sur l'évolution inexorable de la maladie ; il contribue seulement à assurer aux patients un confort passager.

La désobstruction des canaux biliaires doit être faite, le plus complètement possible, et un procédé de drainage interne mis en place, selon les possibilités locales, et l'étendue des exérèses de la voie biliaire éventuellement réalisées ; le drainage aura avantage à être le plus large possible, car il faut tenir compte de la viscosité du matériel sécrété et du danger d'obstruction secondaire des anastomoses. Le drainage par le drain en T ne peut être que temporaire et il faut garder en mémoire la formidable mucorrhée observée dans le cas de Caroli ; cependant il permet des contrôles radiologiques et cytologiques non dénués d'intérêt.

Le pronostic de la maladie reste des plus sombres, et seule la greffe du foie pourrait peut-être donner une solution thérapeutique définitive.

Etiologie

I. RÉPARTITION SELON LE SEXE

Si les tumeurs de la vésicule se trouvent en majorité chez les femmes, la papillomatose diffuse des voies biliaires semble plus fréquente chez les hommes, puisque sur les 13 cas que nous citons, 10 malades sont de sexe masculin pour 3 femmes seulement. Cette répartition semble se retrouver dans les cancers des voies biliaires.

II. RÉPARTITION SELON L'ÂGE

L'âge moyen des premiers symptômes s'établit à 49 ans avec des extrêmes de 8 ans (cas Caroli) et de 74 ans (Sarles) ; la première intervention, et en même temps l'établissement du diagnostic, se situe à un âge moyen de 54 ans. La durée de l'évolution entre les premiers symptômes mineurs, et la symptomatologie établie, qui conduit à l'intervention, est donc en moyenne de 5 ans, avec des extrêmes de 37 ans (Caroli) et de 0 an (Sarles).

Ethio-pathogénie

Il n'y a actuellement aucune certitude quant à une étiopathogénie précise de cette affection. Les hypothèses les plus souvent discutées pour l'origine de la maladie sont celles de causes congénitales, mécaniques, inflammatoires ou tumorales.

L'origine congénitale n'est pas retenue pour la majorité des auteurs, et dans les cas que nous citons, nous n'avons pas trouvé d'arguments convaincants pour cette hypothèse. Il faudrait en tout cas admettre alors une latence de la maladie de très longue durée, puisque les premiers symptômes ne surviennent que vers l'âge de 45-50 ans ; seul le premier cas de Caroli fait exception, avec un début de la symptomatologie à l'âge de 8 ans.

L'origine inflammatoire ne paraît pas non plus devoir être retenue. Les polypes d'origine sûrement inflammatoire de la voie biliaire montrent une histologie différente avec une infiltration cellulaire inflammatoire chronique, ce qui n'est pas le cas dans la papillomatose. Goinard et Pélissier retiennent cependant cette hypothèse pour expliquer leur mucinose des voies biliaires, mais il n'est pas du tout certain que la mucinose décrite et la papillomatose puissent être considérées comme deux formes de la même maladie, ni même que la mucinose soit un précurseur de la papillomatose.

L'origine mécanique pourrait être retenue et les travaux de Fontaine qui obtient chez le chien, après stricture incomplète du cholédoque par un fil, l'apparition de structures papillaires dans l'épithélium des voies biliaires

susjacentes y engagerait. Cependant dans aucun des cas cités on a découvert une stricture de la voie biliaire ou un obstacle au niveau de la papille qui auraient pu être présents avant le déclenchement de la maladie. La lithiasé, cause d'obstruction mécanique, n'est pas fréquente dans cette maladie, puisque seul NEUMANN trouve 3 calculs dans la vésicule de son patient, et encore sans aucune répercussion.

L'origine tumorale, néoplasique vraie, est l'hypothèse retenue par tous les auteurs. Certains auteurs voient une analogie entre cette maladie et les tumeurs papillaires des voies urinaires, d'où des essais de traitement avec des cystostatiques utilisés pour les voies urinaires. Si l'apparition de papillomes des voies urinaires a été mise parfois en rapport avec la présence de parasites (billharziose par exemple), dans les cas cités de papillomatose des voies biliaires, aucun parasite n'a été découvert. La possibilité de passage de substances réputées cancérogènes dans la bile pourrait être évoquée.

Conclusions

La papillomatose diffuse des voies biliaires est une maladie rare, nous n'en avons découvert que 13 cas dans la littérature, auxquels nous ajoutons un nouveau cas.

Elle est définie du point de vue histologique et c'est une entité nosologique certaine. Elle est redoutable par son évolution locale irréversible qui conduit à des interventions itératives, qui ne peuvent être que palliatives, et par ses répercussions sur la fonction hépatique. De plus cette affection, histologiquement bénigne au début, peut subir une dégénérescence maligne et même, notre cas le montre, produire des métastases à distance ; il nous semble donc logique de la classer dans les précancéroses.

Bibliographie

1. H. D. Adolphe, J. Schlachetzki, H. Breining, B. Karhoff
Maligne Papillomatose der extrahepatischen Gallenwege
Méd. Klin. 69/1974/1899-1902 (N° 46)
2. B. Bernauer und F. Deucher
Die aszendierende Cholelithiasis
Schweizerische Medizinische Wochenschrift N° 20, 652-656, Bd 97, 1967
3. Robert J. Booher, M.D. and George T. Pack, M.D.
Recurrent cancer of the common bile duct and perri-ampullary region
Arch. Surg. 64, 224-237, 1952
4. Caroli J., Soupault R., Champeau M., Eteve J. et Hivet M.
Papillomes et papillomatose de la voie biliaire principale
Revue méd. chir. des mal. du foie, 1959, 39, 191-230.
5. Caroli J. et Corcos V.
Maladies des voies biliaires intra-hépatiques segmentaires
Masson et Cie. Edit. Paris 1964
6. Caroli J.
Diseases of the Intrahepatic Biliary Tree
Clinics in Gastroenterology vol. 2, N° 1 (January) 1973
7. Chappet V.
Cancer épithélial primitif du canal cholédoque
Lyon méd. 1894, 76, 7145-157

8. Philip T. Chu, M.D.
Benigne neoplasme of the extra-hepatic biliary duct.
Arch. Path. 50 : 84, 1950
9. Gérald S. Dowdy, J.R. Walter G. Olin, J.R. Elvin L., Shelton J.R.
and Georges W. Waldron
Benigne tumors of the Extra-hepatic Bile Ducts
Arch. of surg. Vol 85, sept. 1962, 165-175
10. Goinard P., Pélissier G., et Streit P.
Mucino   des voies biliaires
Mem. Acad. Chir. 1960, 86, 849
11. Stanley Eiss, MD. F.A.C.S. Donievich Di Maio, MD, F.C.A.P.,
José P. Caeco M.D.
Multiples papillomas of the Entire Biliary Tract
Ann of Surg. 1960, 152, 320, 324.
12. Fontaine R., Frank P. et Sibilly A.
Les adénomes biliaires et leur reproduction expérimentale chez le chien
Presse Méd., 1955, 86, 1795-1797
13. A. Gauthier et M. Sarles
Papillomatose des voies biliaires
R.I.H. XIX - 8 - 1969
14. Charles K. P. Henry
Benigne papillomata of Gallbladder and Biliary Ducts
Canad. M.A.J. 28 : 300-302 (March) 1933
15. Jacques Gilles
La papillomatose diffuse des voies biliaires (   propos d'un cas en dégénérescence maligne)
Thèse Montpellier mars 1967
16. James J. Madden, JR MD, and Gardner W. Smith, MD
Multiples biliary papillomatosis
Cancer 34 : 1316-1320, 1974
17. W. Moore, MD, Ross S. Mc Elwee, MD and Cesare Romiti, MD
Benigne Tumors of the biliary tract
J.A.M.A. 1952, 150, 999 - 1002
18. Ronald D. Neumann, Virginia A. Livalsi, Normann S., Rosenthal,
Morton Buvell and Terence J. Ball
Ad  nocarcinoma in biliary papillomatosis
Gastroenterology 70 : 779-782, 1976

19. K. E. Rogers
A papillary cystadenoma of the common hepatic duct
Canad, M.A.J. 1946, 55, 597-599
20. A. Rohner
Thèse privat-docent, Genève (non publié)
21. Marcel Roux, L. M. Rognon et J. Balansa
Tumeurs bénignes des voies biliaires extra-hépatiques
R.I.H. VI - 1 - 1956, 109-124
22. Roux, G. Marchal, H. Bauwel, J. Vidal, D. Grasset
Les tumeurs bénignes des voies biliaires extra-hépatiques
Ann. chir. 1960 vol. 14 n° 15-16, 909-917
23. Schieffers V.K.H.
Beitrag zum tumor der Krankheit der Gallenwege
Zentralblatt für chir. 1960, 85-2308
24. J. Sommelet et M. Bessat
Les tumeurs bénignes des voies biliaires extra-hépatiques
J. Chir. 1965, 90, n° 4, 321-328
25. Edward J. Tabah and Gordon Neer
Papilloma of the Gall-bladder with in situ carcinoma
Surgery, July 1953, 34 - I, 57-71

